(19)日本国特許庁 (JP) (12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-86663 (P2000-86663A)

(43)公開日 平成12年3月28日(2000, 3, 28)

(51) Int.Cl. ⁷	織別記号	FΙ	テーマコード(参考)
C 0 7 D 487/04	146	C 0 7 D 487/04	146 4C050
	140		140 4C063
	147		147 4C065
A 6 1 K 31/435	AAE	A 6 1 K 31/435	AAE 4C071
31/505	AAB	31/505	AAB 4C086
		ウェルル 中央 は 100円の料1 01	(会 11 百) 鼻紋百に続く

(21)出職番号 特爾平10-255778 (71)出願人 000002819 大正製薬株式会社 (22) /HMG EI 平成10年9月9日(1998.9.9) 東京都豊島区高田3丁目24番1号 (72)発明者 中里 篤郎 東京都豐島区高田3-24-1 大正製菜株 式会补内 (72)発明者 熊谷 利仁

東京都豊島区高田3-24-1 大正製菜株 式会社内

(74)代理人 100064908 弁理士 志賀 正武 (外9名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アリールテトラヒドロピリジン誘導体

(57)【要約】

【課題】 CRFが関与すると考えられる疾患に有効な 化合物を提供すること。

【解決手段】式

【化1】

[式中、Arはフェニル基、置換フェニル基、チエニル 基又はフリル基を示し、Zは式 【化2】

(式中、R¹、R²及びR³は同一又は異なって水素原子 又は低級アルキル基を示し、 X^1 、 X^2 及び X^3 は同一又 は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、 低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキル アミノ基を示す。) 等を示す。] で表されるアリールテ

トラヒドロビリジン誘導体又はその医薬上許容される 塩。

【特許請求の範囲】 【請求項1】 式 【化1】 [式中、Arはフェニル基、置換フェニル基、チエニル 基又はフリル基を示し、2は式 【化2】

(式中、R¹、R²及びR³は同一又は異なって水素原子 又は低級アルキル基を示し、X¹、X²及びX³は同一文 は異なって水素原子、ハロゲン原子、低板アルキル基、 低級アルキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキル アミノ基を示す。)のいずれかを示す。]で表されるア リールテトラヒドロビリジン誘導体又はその医薬上許容 される焦

【発明の詳細な説明】

[0001]

【発明の属する技術分野】本発明は、うつ底、不安症、 アルツハイマー病、パーキンリン病、ハンチントン舞路 病、摂皮障率、高血圧、消化器疾患、薬物体で症、脈梗 塞、脳虚血、脈浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患な どCorticotropin Releasing Factor (CRF) が関与し ているとされる疾患の治療がに関する。

[0002]

【従来の技術】C R F は 4 1 例のアミノ機から成るホルモンであり(Science, 213, 1394-1397, 1981;J. Neuro sci., 7, 88-100, 1987)、ストレスに対する生体反応の中核的投稿を果たしていることが示唆されている(C H. Mol. Neurobiol., 14, 579-588, 1994; Endocrino L, 132, 723-728, 1994; Neuroendocrinol. 61, 445-45

2,1959)、CRFは根塊下師一下垂体一副腎系を介して 末梢の免疫系、交感神経系に作用し、また、中枢神経系 において神経伝染物質として機能すると考えられており (in CorticotropinReleasing Factor: Basic and Clin ical Studies of aNeuropeptide, pp 29-52, 1990)、 例えば、下車体除去ラット及立定常ラットにCRFを駆 室内投与すると両ラットで不安様症状 (Pharmacol. Re v., 43, 425-473, 1991; Brain Res. Rev., 15,71-100, 1990) が変動かよれる。

【0003】CRFが関与した疾患は1991年 Ovens 及び Neweroff の総語 (Pharmacol. Rev., 43, 425-44, 1991) にまとめられている。 才なわち、うつ底、不 安庭、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチント 少輝路病、摂食障害、高血圧、清化器疾患、聚物依存 能、炎症、免疫関連疾患などにCRFが関与している。 最近はてんかん、駅梗塞、豚産血、脳浮腫、頭部外傷に もCRFが関与していることが響告されている (Brain Res. 545, 339-342, 1991; Ann. Neurol. 31, 48-486 1992; Þev. Brain Res. 91, 245-251, 1999; Brain Re s. 744, 166-170, 1997)。したがって、CRF受容体拮 抗薬はこれら疾患の治療又は予防剤として有用である。 【0004】 【発明が解決しようとする課題】本発明の日的は、うつ 症、不安症、アルツハイマー病、バーキンソン病、ハ ナントン博練所、摂食障害、高血圧、消化感寒患、薬物 依存症、てんかん、脳梗薬、脳塩血、脳浮腫、頭部外 傷、疾症、免疫関連疾患など、CRFが関与していると される疾患の治療利又は予防剤に有効なCRF拮抗薬を 提供することにある。

[0005]

【課題を解決するための手段】本発明者らはアリールテトラヒドロピリジン誘導体について鋭意検討した結果、

CRF受容体に高い親和性を示すアリールテトラヒドロ ビリジン誘導体を見出し、本発明を完成した。 【0006】本発明は、下記式[1] 【化3】

[式中、Arはフェニ5ル島、置換フェニル基、チエニル 基又はフリル基を示し、2は下記式 [2] - [11] 【化4】

(式中、R¹、R²及びR²は同一又は異なって水素原子 又は低線アルキル基を示し、X¹、X²及びX³は同一又 は異なって水業原子、ハロゲン原子、低級アルキル本 低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキル アミノ基を示す。)のいずれかを示す。]で表されるア リールテトラヒドロビリジン誘導体又はその医薬上許容 される塩である。

【0007】本発明において、Arの置換位置は4位又 は5位である。置換フェニル基とはハロゲン肌子、炭素 数1~5のアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、 およびトリフルオロメチル基から選択された1~3個の 置換基を有するフェニル基を示し、例えば2ーフルオロ フェニル基、3ーフルオロフェニル基、4ーフルオロフ ェニル基、2ークロロフェニル基、3ークロロフェニル 基、4ーグロロフェニル基、2ープロモブエニル基、 3 ープロモフェニル基、4 ープロモフェニル基、2 ーメ テルフェニル基、3 ーメキルフェニル基、4 ーメテルフ エニル基、2 ーメトキシフェニル基、3 ーメトキシフェ ニル基、4 ーメトキシフェニル基、3 、4 ージフルオロ フェニル基、3 、5 ージフルオロフェニル基、3 、4 ージフルオロフェニル基、3 、6 ージフルオロアエニル基 3 ートリフルオロメチルフェール基などである。低級アルキル基とは直鎖状又は分岐 鋼状の炭素敷1 ~5 のアルキル基と示し、例えばメチル 基、エメナル基、プロビル基、イソプロビル基、ブチル 基、インプナル基、1 ープチル基、イソプトル基、イソペ ンチル基などである。低級アルキルアミノ基とは直鎖状 又は分岐鎖軟の炭素敷1 ~5 のアルキル基の1 値似 に2 関で置機されたアルキルアミノ基を示し、例えばメチル アミノ基、ジメチルアミノ基、ゴチルアミノ基、ジエチ アミノ基、ジメチルアミノ基、ゴチルアミノ基、ジェチ ルアミノ基、プロビルアミノ基、ジプロビルアミノ基、 イソプロピルアミノ基などである。ハロゲン原子とは、 フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示 す。低級アルコキシ基とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数 1~5のアルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エト キシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ 甚 イソプトキシ甚 ペンチルオキシ基 イソペンチル オキシ基などである。低級アルキルチオ基とは直鎖状又 は分岐鎖状の炭素数1~5のアルキルチオ基を示し、例 えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イ ソプロピルチオ基、プチルチオ基、イソプチルチオ基、 ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基などである。 ま た、本発明における医薬上許容される塩とは、例えば硫 酸、塩酸、燐酸などの生理学的に使用可能な鉱酸との 塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマール酸、マレ イン酸、クエン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホ ン酸などの有機酸との塩などである。 [0008]

反志式 1 X⁴-Z (2)

【0010】ここで塩素とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロビルエチルアミン、ビリジン等のアミン、 リリジン等のアミン、 脱酸水素カリウム、炭酸水素オトリウム、大酸化ナトリウム、オ素化ナトリウム等の無機塩塞、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムギード、カリウム トキサイド、カリウム トキサイド アトリウムアニア・駅、ナトリウムアミドリテウムジイツプロビルアミド等の金属アミド頭、メチルマグネジウムフマイド等のグリニヤール単義類である。不活性管域とは、例えばメタノール、エタノール、イソプロビルアル

【発明の実施の形態】式「1]の化合物は、例えば、以 下の反応式1-3に示す方法によって製造することがで きる(以下の反応式中、Ar、Z、R1、R2、R3、 X^1 、 X^2 、 X^3 は前記と同じであり、 R^4 及び R^5 は同一 ▽は異なって炭素数1~5のアルキル基を示すか ▽は 隣接する酸素原子と共に1,2-エチレンジオキシ基又 は1.3-プロピレンジオキシ基を示L. R4OとR5O の結合位置は共に4位又は5位の同一炭素であり、X4 は塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、X5は水 素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す。) 【0009】 すなわち、下記反応式1に示すように、本 発明化合物である誘導体(3)は4-又は5-アリール -1.2.3.6-テトラヒドロピリジン誘導体(1)を ハロゲン化ヘテロ環誘導体(2)と塩基の存在下又は非 存在化、不活性溶媒中にて反応させる工程Aによって合 成することができる。 【化5】

(2) 工程A Ar (3) コール、エチレングリコ

コール、エチレングリコール等のアルコール弧、ジエチ ルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2 ージメトキシエタン等のエーテル環、ベンゼン、トルエ ン等の炭化水素弧、N、ージメチルホルムアミド等の アミド頭、アセトニトリル、水又はこれらの溶媒から選 扱された混合溶媒等である。

【0011】また、本発明の誘導体(3)は以下に示す 反応式2によっても合成することができる。 【化6】

【0012】すなわち、ますパロゲン化へテロ環誘導体 (2)とピペリジン誘導体(4)を原料として、ケラル誘導体(5)を前認の工程と同様に合成する。 次 に、ケタール誘導体(5)を不活性溶媒中、酸と処理す る工程目によってケトン誘導体(6)を得る。ここで不 古世溶媒とは、例えばメタノール、エタノール、イソブ ロビルアルコール、エチレングリコール等のアルコール 類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジ オキサン、1、2ージメトキシエタン等のエーテル類、 例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の別化大素類、 アセトン、メチルエチパケトン等のケトン類、例えば N、N・ロージメチルホルムアミド等のアミド類、水又は二 れらの溶媒から選択された混合溶媒等である。酸とは、 例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、例えばpー トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ 酢酸等の有機酸類、例えばpートルエンスルホン酸ビリ ジニウム等の酸類とアミン類の塩等である。

【0013】次に、工程Cにおいて、ケトン誘導体 (6)をアリール誘導体(7)と金属試薬から得られる アリール金属試薬と不活性溶媒中で反応させてアルコー ル化合物 (8) を得る。ここで金属試験とは、例えばマ グネシウム、リチウム等の金属、例えばロープチルリチ ウム、1etrープチルリテウム、フェニルリチウム、リ チウムジイソプロビルアミド等の有機リチウム化合物等 である。不活性溶媒とは、例えばジエチルエーテル、テ トラヒドロフラン、ジオキサン、1,2 ージメトキシエ タン等のエーテル類、例えばヘキサン、ベンゼン、トル エン、キンセン等の段化水素類等である。

【0014】最後に、工程Dにおいて、アルコール誘導体(8)を酸性条件下脱水するか、又はアルコールを活性体に変換後、塩基性条件下反応することによって本発明化合物(3)を得ることができる。ここで酸性条件下の脱水とは、不活性溶媒として、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレンリコール等のアルコール類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロラシ、ジオキサン、1、2ージメトキシエタン等のエーテル類、例えばアセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、水、又はこれも混合溶媒を用い、酸として、例えば塩酸、臭化水素酸、碳酸等の無機酸、例えば塩化水素、臭化水素酸、のコピン化水素質、例えばpートルエンスルホン酸、メタンルホン酸、トリフルオロ酢酸、蟻酸等の有機酸質を用いる。

【0015】また、活性体とは、アルコール誘導体

(8) の水酸基のスルホニル化誘導体 (8) の水酸基のスルホニル化が高 体、又はアルコール誘導体 (8) の水酸基をハロゲン原 子で置換したハロゲン度接続導体をきす。そして、これ らの活性体は、不活性溶液として、何えばジェチルエー トル・ア・ラセドロフラン、ジオキサン、1,2ージメ トル・フ・等のが、1,2ージメ トル・フ・マ・サージメデル・カージメチールホルムス・デ・タのア・ドラのドとが、例えばハ、Nージメチールホルムア・ドラのア・ドの第一と、が表して、例 えばトリエチルア・シ、ジイソプロピルエチルア・シン、 ビリジン、4ージメチルアミノビリジン等のア・シ類、 何えば除りエ・デルア・ランド・ジャールで、が に関えば除サーリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリ 同名は「原サーリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリ ウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、例えばナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド取締を用い、例えばメタンスルホニルクロライド。 リートルエンスルホニルクロライド等の不し、例えば エナモルクロライド等の有機カルボニルクロライド。例えば 無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸等の有機カルボン酸無水物、例えば塩化スルホニル、塩化ホスホリル等のハロゲン化物学を反応し得られる。

【0016】そして、塩基性条件下での反応とは、不活性溶薬として、例えばジエチルエーテル、テトラとドロフラン、ジオキサン、1、2 ージメトキシエタン等のエーテル類、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の放化水素類、例えばハロホル、ジクロロメタン等のハロゲン化物、例えばN、Nージメチルホルムアミド等のアミド頭等を用い、塩基として、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、デセン等のアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1、8ージアザビンクロ「5.4、6)ーマーウンデセン等のアミン類、例えば以酸サトリウム、反酸水素ナトリウム、反酸水素カリウム、水酸化ナトリウム下ミド、リチウムジインプロピルアミド等の金属アミド顕等を作用させることを示す。

【0017】 なお、ピペリジン誘導体(4) ピハロゲン 化ヘテロ構誘導体(2) を反応させる工程Aの代わり に、ピペリジン誘導体(4) の窒素原子上の水素原子を 適当な保護基で置換するようにしてもよい、この場合 は、工程B、C及びDを経た後に、前配保護基を水素原 子に置換してハロゲン化ヘラロ震誘導体(2)と反応さ せることにより、本発明の化合物を合成することができ

【0018】本発明の化合物(13)は以下に示す反応 式3によって合成することができる。 【化7】

(12) (12) (13) まず、工程Bにて、4-又は5-アリール-1、2、3、6-テトラヒドロビリジン誘導体(1) を塩基の存在下、不活性溶媒中で2、4-ジクロロビリミジン誘導体(9)と反応させて化合物(10)を得

る。ここで塩基をは、例えばトリエチルアミン、ジイソ プロピルエチルアミン、ビリジン等のアミン頭、炭酸ナ トリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水 素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の 無機塩基、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキ
サイド、カリウム16 r t ープトキサイド等のアルコラ
ート類、ナトリウムアミド、リチウムジインプロビルア
ミド等の金属アミド類等である。不活性溶媒とは、例え
ばメタノール、エタノール、イソプロビルアルコール、
エチレングリョール等のアルコール項、ジュチルエーテ
ル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2ージメト
キシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の炭
化木業類、N、Nージメチルホルムアミド等のアミド類
等である。

【0020】次に、工程Fにおいて、化合物(10)と アニリン誘導体(11)を塩基の存在下又は非存在下、 不活性溶媒中にて反応させて化合物(12)を得る。こ こで塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピ ルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、炭酸ナトリウ ム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリ ウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩 基、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイ ド、カリウムtertープトキサイド等のアルコラート 類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド 等の金属アミド類等である。不活性溶媒とは、例えばメ タノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチ レングリコール等のアルコール額、ジエチルエーテル、 テトラヒドロフラン、ジオキサン、1、2-ジメトキシ エタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン 等の炭化水素類、例えばN, N-ジメチルホルムアミド 等のアミド類等である。

【0021】最後に、工程Gにおいて、化合物(12) をホスゲン又はホスゲントリマー等のホスゲン同族体と 反応後HNR2R3で示されるアミン類と反応するか、ホ スゲン又はホスゲントリマー等のホスゲン同族体とHN R2R3で示されるアミン類から得られるC1CONR2 R3を化合物(12)に反応するか、或いはシアン酸カ リウムを酢酸と水の混合溶媒中反応させることによっ て、式(13)で示される本発明化合物を得ることが出 来る。ここでホスゲン同族体を用いた反応は、例えばジ エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、 1. 2-ジメトキシエタン等のエーテル類. ペンゼン. トルエン、キシレン等の炭化水素類、例えばN, N-ジ メチルホルムアミド等のアミド類、例えばジクロロメタ ン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒等の不活性溶媒 中、必要に応じ例えばトリエチルアミン、ジイソプロビ ルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、炭酸ナトリウ ム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリ ウム等の無機塩基、ナトリウムアミド、リチウムジイソ プロビルアミド等の金属アミド類等の塩基の存在下実施 される。

[0022]

【実施例】以下に実施例及び試験例を示し本発明を具体 的に説明する。 実施例1:6-[4-(4-クロロフェニル)-1,2,3,6-デトラヒドロビリジン-1-イル]-2-メチル-9-(2-メチルチオ-4-イソプロビルフェニル)プリンの合成

【0023】上記化合物並びにテトラヒドロビリジン塩 酸塩及びブリンの屋機基を採べに変化させて得られた化 合物の構造と物性データを表1に示す。また、プリンに 代えて、式 [2]~[10]に対応する構造を有する化 合物を上記と同様に4一度換テトラヒドロビリジン塩酸 塩に反応させて得られた本集明化合物の構造と物性デー タを表2-29に示す。

【0024】実施例2:2ーメチルー6-[5-(2-メチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロビリジンー1ーイル]-9-(2-メチルチオー<math>4-イソプロビルフェニル)プリンの合成

(1) Nーtープトキシカルボニルー3ーオキソビペリジン17.50gのテトラヒドロフラシ90mlの溶液を、の一プロモトルエン18.03gとマグネシウム2.35gからテトラヒドロフラシ90ml中で調製したグリニヤール試薬の溶液に水冷下流下した。室温で1時間模排後、水冷した反応混合物に熱和塩化アンモニウム水溶液100mlを満下した。を進いた後、酢酸エチルにて抽出し、抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥カラムクロマトグラフィー(展開常は、ヘキサンー酢能エチル=5:1)にて精製し、Nーtープトキシカルボニルー3ーヒドロキシー3-(2ーメチルフェニル)ビペリジシ9.68gを特た

(2) N-t-プトキシカルポニル-3-ヒドロキシ-3-(2-メチルフェニル)ピペリジン590mgを1, 4-ジオキサン0.84mlに溶解し、濃塩酸8.4ml を適下し、室温で1夜焼拌後更に3時間加熱還流した 後、反応線を減圧下薄線した。

(3) この残渣に6-クロロー2-メチルー9-(2-メチルチオー4-イソプロピルフェニル)プリン200 mgとジインプロビルエチルアミン5.0mlを加え、加熱薄流下1時間機やした。反応溶液を飽和成酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロコホルも抽出し、抽出機を無水硫酸ナドリウムにて乾燥した。乾燥剤を適別後、濾液を減圧下液解し、残塩をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(原開溶媒:ヘキサンー酢酸エチルー8:1)にて精製し、酢酸エチルーペキサンにて再結晶化し、2ーメチルー6ー[5-(2ーメチルフェニル)ー1,2,3,6ーテトラにドロビリジン-1ーイル]ー9ー(2ーメチルテオー4ーイソプロビルフェニル)プリン243mgを得た。

【0025】上記化合物並びにグリニャール砂栗及びブ リンの置換塞を様々に変化させて得られた化合物の構造 と物性データを表1に示す。また、ブリンに代えて、式 [2]~[5]及び[7]~[10]に対応する構造を 有する化合物を上記と同様に反応させて得られた本発明 化合物の構造と物性データを要2一表9に示す。

【0026】実施例3:1-(4-(4-(3-フルオ ロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロビリジン -1-イル)-6-メチルビリミジン-2-イル)-1 -(4-イソプロピル-2-メチルチオ)フェニル-3 -メチルウレアの合成

トリホスゲン114mgの塩化メチレン溶液3mlに4 (4-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロビリジン-1-イル) -2- (4-イソプ ロピルー2-メチルチオ)フェニルアミノー6-メチル ピリミジン432mgとジイソプロピルアミン0.20 m1の塩化メチレン溶液5m1を滴下し、10分間撹拌 後 40%メチルアミン水溶液1.0mlを滴下し、さ らに1時間撹拌した。減圧下反応溶液を濃縮後、酢酸エ チルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、分液後、 有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下滯縮した。残 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1) にて精製し、ジイソブ ロピルエーテルで結晶化を行い、1-(4-(4-(3 -フルオロフェニル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロ ピリジン-1-イル) -6-メチルピリミジン-2-イ ル) -1-(4-イソプロピル-2-メチルチオ) フェ ニルー3-メチルウレア240mgを得た。本化合物及 び反応するアミンの種類を変えた以外は上記と同様にし て得られた化合物の構造と物性データを表10に示す。 [0027] 【表1】

Com. No.	Exp.	Ат	R ¹	X 1	Χı	Х³	m. p. (°C) (Recry. Sol.)
1-01	1	4- (4-F-Ph)	Мe	2-MeS	4-1-Pr	Н	161.5-163.0 (AcOBt)
1 - 02	1	4-(3-F-Ph)	Мe	2 - M e S	4-1-Pr	н	167.5-168.5 (AcOEt)
1 - 0.3	1	4- (4-C1-Ph)	Мe	2-MeS	4-1-Pr	H	164.5-166.0 (AcOEt)
1 - 04	1	4- (3-C1-Ph)	Мe	2-MeS	4-1-Pr	н	154.5-156.0 (AcOEt)
1 - 0.5	1	4- (2-Me-Ph)	Мe	2-MeS	4-1-Pr	н	181.5-182.5 (AcOEt)
1 - 0.6	1	4- (4-F-Ph)	Мe	2-Br	4-i-Pr	н	166.5-167.0 (CHCI:-Hex)
1 - 0.7	1	4- (4-C1-Ph)	Мe	2-Br	4-1-Pr	н	159.5-160.0 (CHCI -Hex)
1 - 0.8	1	4 - Ph	Мe	2-Br	4-1-Pr	н	アモルファス**
1-09	2	5- (4-F-Ph)	Me	2-M e S	4-i-Pr	н	135.0-135.5 (AcOEt-Hex)
1 - 10	2	5-(2-Me-Ph)	Мe	2-MeS	4-1-Pr	н	150.0-150.5 (AcOEt-Hex)

- *1: (表1中の表記について) Com. No. =化台物番号、Exp. No. =台成に用いた実施例番号。Recry. Sol. = 再結晶常株。Hex=ヘキサン。
- *2:NMR (CDC1) 8 (ppm); 1. 30 (6H, d, J=6.8Hz), 2. 56 (3H, s), 2. 70-2.83 (2H, m), 2. 98 (1H, sept, J=6.8Hz), 4. 50-4.68 (2H, m), 4. 83-4.98 (2H, m), 5. 83 (1H, s), 7. 83 (1H, s), 7. 83 (1H, s), 7. 83 (1H, s), 7. 83 (1H, s), 83 (1H, s)

[0028] [表2]



Com. No.	Exp. No.	Ar	R1	R²	X,	Χº	X1	m. p. (C) (Recry. Sol.)
2-01 2-02 2-03 2-04	1 1 2 2	4- (3-F-Ph) 4- (4-C1-Ph) 5- (4-F-Ph) 5- (2-Me-Ph)	Me Me Me Me	Ме Мс	2-MeS 2-MeS 2-MeS 2-MeS 2-MeS	4-1-Pr 4-1-Pr 4-1-Pr 4-1-Pr	H	155.5-157.0 (AcOEt-Hex) 161.0-162.5 (AcOEt-Hex) 131.0-132.0 (AcOEt-Hex) 163.5-164.5 (AcOEt-Hex)

*1: (表2中の表記について) Com. No. =化合物番号、Exp. No. =合成に用いた実施資番号、Recry、Sol. = 再結晶游媒。Hex=ヘキサン。

[0029] 【表3】



Com. No.	Bxp. No.	Ar	R'	Χ¹	X 2	X3	m. p. (°C) (Recry. Sol.)
3 - 0 1 3 - 0 2 3 - 0 3	1	4-(3-F-Ph) 4-(4-C1-Ph) 5-(2-Me-Ph)	Me Me Me	2-Br		H H H	114.5-116.0 (AcOEt-Hex) 162.5-163.0 (CHCl ₂ -Hex) 81.0-82.5 (AcOEt-Hex)

*1: (表3中の表記について) Com. No. =化合物香号。Exp. No. =合成に用いた実施供番号。Recry. Scl. =再結晶整媒。Hex=ヘキサン。

[0030] 【表4】



Com. No.	Exp.	. Ar	R¹	R*	R *	X1	X*	x,	m. p. (°C) (Recry. Sol.)
4-01	1	4- (3-F-Ph)	Мe	н	Мe	2-MeS	4-1-Pr	н	162.0-163.0 (AcCEt)
4 - 02	1	4- (4-C1-Ph)	Мe	н	Мe	2-Me	4-Me	6-Me	172.0-173.0 (IPE)
4-03	1	4- (3-F-Ph)	Мe	Мe	Мe	2-MeS	4-1-Pr	H	アモルファス・・
4-04	1	4- (4-C 1-Ph)	Мe	Мe	Мe	2-MeS	4-1-Pr	H	173.0-174.0 (AcCEt)
2 - 0.5	2	5- (2-Me-Ph)	Мe	н	Мe	2-MeS	4-i-Pr	H	119.5-120.5 (AcCEt-Hex)
4 - 0.6	2	5- (2-Me-Ph)	Me	Me	Me	2-MeS	4-1-Pr	н	133.0-134.0 (AcOEt-Hex)

- *1: (表4中の表記について) Com. No. =化合物番号。Exp. No. =合成に用いた実施例番号。Recry. Sol. = 再始品連携、Heェニヘキサン。1 PB=ジイソプロピルエーテル
- ** New Managar (16.3 % + 47.7) | 11 27.7 / 7/2.2 ** 1.5

[0031] 【表 5 】

FABMS m/z; 501 (M*+1)



Con.	Exn.	Ar	19	D 2	D,	Y i	v:	V 3	 (90)	(Recry. Sol.)
No.										

5-01 1 4-(4-C1-Ph) Me H H 2-Me 4-Me 6-Me アモルファス**

- *1:(表5中の表配について)Com. No. =化合物番号.Exp. No. =合成に用いた実施網番号.Recry.Sol. = 再新品幣株.
- **2:NMR (CDC;) \$ (ppm); 1. 93 (6H, s), 2. 33 (3H, s), 2. 47 (3H, s), 2. 70-2. 83 (2H, m), 3. 87 (2H, t), 18-5. 6Hz), 4. 14-4. 24 (2H, m), 6. 19-6. 26 (1H, m), 6. 35 (1H, s), 6. 65 (1H, d), 19-3. 7Hz), 6. 89 (1H, d, J=3, 7Hz), 6. 96 (1H, s), 6. 97 (1H, s), 7. 25-7. 44 (4H, m).

 **EIMS m.Z.* 44 1041

【0032】 【表6】



Com. No.	Bap.	Аг	R1	R³	X 1	X ²	X3	m. p. (C) (Recry. Sol.)
6 - 0 1 6 - 0 2	1 2	4-(3-F-Ph) 5-(2-Me-Ph)				4-1-Pr 4-1-Pr		184. 0-185. 5 (Et ₂ O*1) 189. 0-190. 5 (AcOEt-IPE*1)

1: (表6中の表記について) Com. No. =化合射番号、Exp. No. =合成に用いた実施資番号、Recry. Sci. = 再結晶機能、IPE=ジイソプロビルエーテル
 【 0 0 1 条3 指数に分離。



Con. No.	Exp. No.	Ar	R'	R²	x,	X²	x'	m. p. (°C) (Recry. Sol.)
7-01	2	5- (2-Me-Ph)	Me	н	2-MeS	4-1-Pr	н	アチルファス**

- *1: (表7中の表記について) Com. No. =化合物番号。Exp. No. =合成に用いた実施例番号。Recry. Sol. = 再結晶体体。
- MMR.(CDC1), 6 (psm): 1. 29 (6H, d, J=6, 8Hz), 2. 23 (3H, t), 2. 30-2, 48 (2H, m), 2. 36 (3H, t), 2. 41 (3H, t), 2. 94 (1H, sept, J=6, 8Hz), 3. 18-4. 13 (8H, m), 5. 63-5, 75 (1H, m), 7. 00-7. 27 (7H, m).
 Jon Spray m/s; 488 (M*1)

[0034] [表8]



Com. No.	Exp No.	Аг	R'	R²	X 1	X ²	X3	m.p. (C) (Recry Sol.)
8-01	1	4-(3-F-Ph)	Ме	Мe	2-C 1	4-C I	н	183. 5-184. 5 (AcOEt)
8 - 0.2	2	5-(2-Me-Ph)	Мe	H	2-C1	4~C1	H	159. 0-160. 5 (IPE)
8-03	2	5 - (2 - Me - Ph)	Мe	Мe	2-C1	4-C1	н	153. 5-155. 0 (AcOEt)
8-04	2	5- (2-Me-Ph)	Мe	SMe	2-C1	4-C1	н	152, 0-153. 5 (Hex-Et:O*2)

*1: (後8中の表記について) Com. No. 一化合物番号。Exp. No. 一合成に用いた実施何番号。Recry. Sol. ――和副品成集. Hex=ヘキサン。IPE=シイソプロビルエーデル。
*2: 前編-CME.

【6035】 【表9】



Con. No.	Exp.	. Ат	R,	Rª	X:	X ª	X,	m. p. (°C) (Recry. Sol.)
					2 - M e	4-Me	6-Me	187.0-18	88. 0 (Hex-AcCEt)
									 0 (Hex-AcCEt*2)

**1: (表9中の表記について) Com, No. =化合物器号。Exp. No. =合成に用いた実施所器号。Recry, Sol. = 両部晶的態。Hex=ヘキサン。

【003%2】: 結晶化熔煤。 【表10】



Com. No.	Exp.	Ar	R1	R²	R s	X ¹	X1	X * 1	m. p.	(°C)	(Recry. Sol.)
1 0 ~ 0 1 0 ~ 0	1 3 2 3	4-(3-F-Ph) 4-(3-F-Ph)				2-MeS 2-MeS					154. 0 (Et ₂ O*1) 99. 5 (IPE*1)	-

*1: (表10中の表記について) Com. No. =化合物番号。Exp. No. =合腔に用いた実施機素器、Recry Soi

=再新品商業. | PE=ジイソプロピルエーテル、 【003 ₹]: 資本に専権発明を含むいくつかの化合物について、CRF受容体への拮抗性試験を行った。

試験例 [CRF受容体結合実験]: 受容体標品としてラット前頭皮質験を用い、¹²⁵ [標識リガンドとして¹²⁵] - CRFを用いた。 ¹²⁵ [標識リガンドを用いた結合反 応は、The Journal of Neuroscience, 7, 88(1987 年)に記載された以下の方法で行った。

【0038】受容体原構品の調製:ラット前頭皮質を1 のmMMg C12及び2mM EDTAを含む50mMト リス塩酸酸耐液 (pH7.0) でホモジナイズし、48, 000×gで遠心分離し、沈液をトリス塩酸緩衝液で1 度洗浄した。沈液を10mMMg C12、2mM EDT A、0.1%ウシ血清アルプミン及び100カリクレイ ンユニット/m1アプロチニンを含む50mMトリス塩 能総前版 (pH7.0) に懸濁し、販棚品とした。 CRF受容体結合実験:販標品 (0.3 mg タンパク質 /m1)、1251 — CRF (0.2 nM) 及び地線薬を、 25でで2時間反応させた。反応終了後、0.3%ポリ チチレンイミンで処理したガラスフィルター (GF/ C) に吸引護温し、ガラスフィルターを0.01%Tr itonX-100を含むりン候緩衝化生理会塩木で3 度洗浄した。洗浄後、護振の放射能をガンマーカウンタ ーにて側定した。1 μM CRF 存在下で反応を行った 時の結合量を、1251 — CRFの非特異結合とし、総結 合と非特異晶合との差を得異結合とし、一定濃度 (0.2 nM) 0251 — CRFと 池た、一定洗験業を

-10-

【0039】 【発明の効果】大発明に上り CRF受容体に高い報和 性を示す化合物が提供された。これらの化合物はCRF が関与すると考えられる疾患、例えばうつ症、不安症、 アルツハイマー病、バーキンソン病、ハンテシトン舞踏 病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てん かん、脳梗薬、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫 関連疾患等に有効である。

ZA66 ZA70 ZB09 ZB11 ZC08

フロントペー	・ジの続き	*									
(51) Int. Cl.	7	識別記号		FI						7-7:	ン−ト゚(参考)
A 6 1 K	31/505	5 AAK		A 6 1 K	31/5	05		AA	K		
		AAM						AAl	М		
		ABA						АВ.	Α		
		ABE						AB:	E		
		ABN						AB	N		
		ABU						AB	U		
		AC J						AC	J		
		ADR						AD	R		
		AED						AE	D		
	31/52				31/5	2					
C 0 7 D	401/04	2 3 9		C 0 7 D	401/0	4		23	9		
	405/14	2 1 1			405/1	4		2 1	1		
	409/14	2 1 1			409/1	4		2 1	1		
	471/04	104			471/0	4		10	4 Z		
		111						1 1	1		
	473/00				473/0	0					
	475/00				475/0	0					
	495/04	105			495/0	4		10	5 Z		
(72)発明者	大久保	武利		Fターム(参考)	4C050	AA01	BB04	BB05	BB06	BB08
	東京都盟	豊島区高田 3 -24- 1	大正製薬株				CC07	CC08	EE02	EE03	EE04
	式会社区	勺					EE05	FF01	FF02	FF05	GG04
(72)発明者							HH02	HH03	HH04		
	東京都長	豊島区高田 3 -24- 1	大正製業株			4C063	AA01	AA03	BB01	CC29	CC75
	式会社区	勺					CC92	DD11	EE01		
(72)発明者	富沢 -	一管				4C065					
	東京都長	豊島区高田 3 -24- 1	大正製薬株				HH01	HH02	JJ07	KK02	KK03
	式会社区	勺						PP12			
						4C071					
									GG01	GG02	GG04
								JJ08			
						4C086					
									GA12		
							ZA05	ZA12	ZA16	ZA36	ZA42